

2013 年度 修士論文要旨

マウス始原生殖細胞による DNA 脱メチル化機構の解明

関西学院大学大学院理工学研究科
生命科学専攻 関研究室 中山 萌美

我々多細胞生物の体を構成する細胞は大きく体細胞と生殖細胞の2種類に分けられる。体細胞が個体の死とともに朽ち果てるのに対して、生殖細胞は分化全能性を獲得する事で次世代に遺伝情報を伝達することのできる唯一の細胞である。生殖細胞が全能性を獲得するには生殖細胞の起源となる始原生殖細胞および着床前初期胚においてエピゲノム情報が初期化される必要がある。DNAの塩基配列を変えずにDNAやヒストンに化学修飾を付与し、遺伝子の発現を制御するシステムの事をエピジェネティクスと呼ぶが、エピゲノムとはその情報の集まりを指す。その中でも代表的なものがDNAのメチル化変化であり、マウスでは体細胞において約80%のCpG配列がメチル化を受けているのに対して、始原生殖細胞ではDNA脱メチル化によってメチル化レベルが約8%にまで減少する。DNAメチル化は遺伝子の発現抑制に働いており、発生過程において始原生殖細胞のDNA脱メチル化が誘導されることで、ゲノムインプリントの消去や減数分裂特異的遺伝子の発現抑制が解除される。このことから始原生殖細胞におけるDNA脱メチル化は、正常な生殖細胞を形成し生命の連続性を維持するのに重要なイベントであることが分かる。現在までに脱メチル化にはDNA複製に依存した受動的脱メチル化と、DNA複製に依存しない能動的脱メチル化の二種類の機構が存在する事が知られている。始原生殖細胞におけるDNA脱メチル化がどのように誘導されているのか、その決定的な論証は未だ示されていないが、本研究室の先行研究により始原生殖細胞において受動的にDNA脱メチル化が誘導されている可能性が示唆されていた。本研究は始原生殖細胞によるDNA脱メチル化がどのような機構で行われているのかを解明する

事を目的としており、始原生殖細胞において受動的および能動的脱メチル化機構が協調的に働いている可能性が示された。さらに能動的脱メチル化機構において始原生殖細胞の形成に必須の因子である PRDM14 がメチル化シトシン酸化酵素である TET と相互作用して、チミン DNA グリコシラーゼを介した塩基除去修復機構を経て DNA 脱メチル化を誘導している事が示唆された。